CONCOURS D'AGRÉGATION

(PATHOLOGIE INTERNE ET MÉDECINE LÉGALE)

Exposé

DES

TITRES & TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr A. DELÉARDE

Chef de Clinique médicale

CANDIDAT A L'AGRÉGATION

POUR LA

FACULTÉ DE MÉDECINE DE LILLE

PARIS

OLLIER HENRY, ÉDITEUR

11-13, rue de l'École de Médecine

1898

TITRES

I. — TITRES OBTENUS AU CONCOURS

Externe des hôpitaux (concours de 1889).

Interne des hôpitaux (concours de 1892).

Lauréat de la Faculté de Médecine (prix de Thèses) — Médaille d'or 1896.

Chef de clinique médicale (octobre 1897).

II. — TITRES OBTENUS SANS CONCOURS

Préparateur à l'Institut Pasteur de Lille depuis la fondation du Laboratoire (janvier 1894).

Chargé du Service des Vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur de Lille, depuis février 1894. (423 personnes Traitées en 3 ans).

Chargé des fonctions de Chef de Clinique Médicale de mars à septembre 1897.

III. — TITRE HONORIFIQUE

Membre titulaire de la Société centrale de Médecine du Nord.

IV. — ENSEIGNEMENT

Chargé des Travaux pratiques du Cours de Bactériologie et de Thérapeutique expérimentale. (Chargé du cours, M. le Dr Calmette). Ces travaux pratiques sont réservés aux Etudiants en Médecine à 16 inscriptions. Semestre d'été 1897.

Quinze conférences de Bactériologie clinique faites aux Docteurs en Médecine. — Juillet 1897.

Enseignement clinique (examen des malades) à l'hôpital St-Sauveur de Lille. Service de M. le Pr Lemoine.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

A. PATHOLOGIE INTERNE

1° *Observation de Carcinose généralisée (Hôpital de la Charité, Service de M. le Pr Lemoine.) Bulletin médical du Nord, mai 1893.*

Le malade était entré à l'hôpital pour un cancer de l'œsophage. Pendant son séjour, la tumeur cancéreuse se généralisa avec une extrême rapidité et envahit l'estomac, le foie, le pancréas,

la rate, une grande portion de l'intestin grêle, le péritoine, le rachis, le crâne, et le malade succomba, au bout de vingt-et-un jours, d'une gangrène pulmonaire causée par des noyaux cancéreux multiples disséminés dans les deux poumons. L'intérêt de cette observation réside dans l'évolution rapide de la carcinose, qui ne s'accompagna point de cachexie, et dans l'extension du cancer à presque tous les organes, sans que des symptômes bien nets en rapport avec les organes malades aient eu le temps de se manifester. Ce n'est qu'à l'autopsie que l'on découvrit la généralisation du cancer.

2. *Les deux premiers cas de Tubage du larynx à Lille.* (Service de Clinique des maladies des enfants, Hôpital St-Sauveur.) Observations et communications à la Société centrale de médecine du Nord, mars 1894.

3. *Quelques remarques sur le Tubage du larynx à propos d'une observation de Diphtérie grave. Bulletin de la Société centrale de médecine du Nord, 1897.*

Ces remarques portent principalement sur

l'alimentation de l'enfant pendant la période d'intubation. Afin d'éviter la douleur provoquée par le passage des aliments au niveau du pharynx lorsque le tube est en place, ainsi que les efforts de toux trop pénibles pouvant provoquer l'expulsion du tube et la chute de parcelles alimentaires dans les voies respiratoires, nous recommandons les lavements nutritifs, au nombre de trois par jour, jusqu'à ce que le petit malade puisse se passer du tube laryngé. Ce procédé, que nous avons employé en de nombreuses circonstances, nous a permis d'éviter l'éclosion de broncho-pneumonies si redoutables et d'obtenir la guérison dans des cas presque désespérés.

4. *Un cas de Broncho-pneumonie à Tétragènes purs. (Gazette hebdomadaire de médecine et de Chirurgie, 8 juillet 1897.)*

On sait que le tétragène se rencontre très souvent associé au bacille de Koch dans le pus des cavernes tuberculeuses. Il était intéressant de déterminer l'action isolée du tétragène et de ses produits solubles sur les phénomènes de cachexie et sur la production de la fièvre. Un

cas de broncho-pneumonie à tétragènes purs, observé à l'Hôpital St-Sauveur nous a montré la bénignité relative des infections pulmonaires tétragéniques ; la maladie évolua lentement, sans forte élévation de température, avec une intensité moyenne et aboutit à la guérison.

B. THÉRAPEUTIQUE

5. *Note sur le pouvoir antitoxique de l'Antipyrine. Société de Biologie. Séance du 27 février 1897.*

6. *Recherches expérimentales sur les propriétés antithermique, antitoxique et antiseptique de l'Antipyrine. Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique. Juillet 1897.*

Nous avons déterminé d'abord la dose mor-

telle d'antipyrine pour les animaux en expérience et démontré que cette substance ne s'éliminant pas complètement par les urines s'accumulait dans l'organisme et pouvait ainsi amener des accidents d'intoxication lorsqu'on la donnait à intervalles trop rapprochés entre chaque dose.

Pour étudier l'action antithermique de l'antipyrine, nous avons provoqué une fièvre artificielle chez les animaux en leur injectant dans les veines 20 cent. cubes d'extrait aqueux de levures de bière. (Roussy avait montré en 1889 l'action pyrétogène de cet extrait.) Nos expériences nous ont permis de conclure que l'action antithermique de l'antipyrine injectée dans les veines est certaine, mais fugace, et que, pour maintenir la chute de la température, il faut répéter l'administration du médicament.

Sous la peau la température s'abaisse également et l'antipyrine, injectée avant la solution pyrétogène, empêche l'ascension de la température. Des courbes thermiques accompagnent notre travail et rendent bien compte de l'action de l'antipyrine sur l'hyperthermie.

Le pouvoir antitoxique de l'antipyrine avait déjà été signalé par certains auteurs qui avaient

remarqué que cette substance entravait l'action de l'amylase sur l'empois d'amidon et celle de la pepsine sur les matières albuminoïdes (Cazeneuve et Visbecq). Nous avons mis en lumière cette propriété en étudiant l'action de l'antipyrine sur :

1° la toxine diphtérique ;
2° la toxine tétanique ;
3° l'abrine du jéquirity ;
4° le venin des serpents.

Le mélange d'antipyrine et de doses mortelles de toxine diphtérique, de toxine tétanique et d'abrine est inoffensif, mais cette substance, injectée préventivement ou thérapeutiquement, a une action nulle. Elle n'empêche en aucune façon les accidents d'envenimation de se produire. Donc, l'antipyrine détruit in vitro les effets nocifs de certaines toxines microbiennes et végétales, et cette propriété pourrait être mise à profit dans le traitement de la diphtérie et du tétanos par exemple en faisant des lavages avec une solution d'antipyrine des muqueuses recouvertes de fausses membranes diphtériti-

ques ou des plaies souillées par le bacille tétanique.

Le pouvoir antiseptique de l'antipyrine a été découvert par MM. Brouardel et Loye (action retardante de l'antipyrine sur la fermentation de la levure de bière) et étudié par G. Roux et Rodet, de Lyon, sur le bacillus anthracis, le bacterium coli, et le staphylocoque pyogène. Nous avons poursuivi les mêmes recherches avec le bacille de la diphtérie et la bactéridie charbonneuse et montré par de nombreuses expériences que les milieux de culture antipyrinés possédaient un léger pouvoir antiseptique lorsque la dose d'antypyrine était au moins de 0 gr. 50 centigr. pour 5 centimètres cubes de bouillon de bœuf et après un contact d'une heure, mais que au-dessous de cette dose ni la virulence ni la vitalité des microorganismes n'étaient influencées.

7° Chapitre relatif au *Traitement de l'Erysipèle* dans le Manuel de clinique thérapeutique, par M. le professeur Lemoine.

C. PATHOLOGIE GÉNÉRALE

8° *Contribution à l'étude du Staphylocoque pyogène et de l'Immunité contre l'infection staphylococcique* (*Mémoire présenté pour le Prix de la Société des amis et anciens élèves de l'Université du Nord. Juillet 1895*).
Ce mémoire a été classé second.

Dans ce travail, l'auteur passe en revue les différentes affections causées par le staphylocoque, différencie par des cultures sur des milieux appropriés les variétés de staphylocoques en staphylocoques blanc, doré, orangé et montre que ces microbes identiques par leur forme conservent toujours leur pouvoir chromogène propre à chaque variété.

Le travail se termine par la relation de très nombreuses tentatives faites pour immuniser

des lapins contre l'infection staphylococcique. Les injections sous-cutanées ou intraveineuses de cultures stérilisées ou filtrées ne peuvent amener l'immunité.

9° *Etude sur le staphylocoque pyogène.* Revue générale. *Bulletin médical du Nord, 1896.*

A propos d'un cas d'Infection puerpérale observé à l'hôpital Saint-Sauveur, service de M. le professeur Wannebroucq, dans lequel le staphylocoque blanc fut rencontré dans le sang de la malade et ensemencé sur les milieux nutritifs ordinaires, l'auteur étudie les manifestations cliniques de la staphylococcie et expose les travaux intéressants et originaux de Van de Velde sur le procédé d'immunisation des animaux contre le staphylocoque.

10° *Contribution à l'étude de l'Actinomycose. Thèse de Lille.* Novembre 1895.

Ce travail est divisé en deux parties :

1° *Partie clinique :*

Après un historique de la question dans lequel nous nous efforçons de démontrer que la première mention de l'existence de l'actinomycose est dûe à des savants français (Davaine. Compte-rendu de la Société de biologie, 1850. MM. Robin et Laboulbène publient en 1853 trois observations recueillies chez l'homme), nous faisons ressortir le rôle de plus en plus important que l'Actinomycose, mieux connue aujourd'hui, prend dans la pathologie humaine et animale.

Nous étudions en détail la symptomatologie de l'Actinomycose chez l'homme et chez les animaux non réfractaires (bœuf, cheval, porc). Nous insistons particulièrement sur l'étiologie de l'affection. Celle-ci est toujours produite par la pénétration dans l'organisme, d'un champignon parasite, l'Actinomyses. Ce sont dans la très grande majorité des cas les céréales qui servent de véhicule au germe infectieux. Au centre des onze tumeurs actinomycosiques développées chez les bœufs que nous avons examinées, nous avons toujours retrouvé des

barbes d'épis d'avoine ou d'orge logées au fond d'une alvéole dentaire et paraissant être le point de départ des lésions.

2° *Partie biologique :*

Le grain jaune que l'on rencontre dans la tumeur et le pus actinomycosiques comprend un mycelium qui occupe la partie centrale de la granulation et une zone périphérique composée de filaments terminés en massues.

Le mycelium se montre après coloration au violet de gentiane par traînées plus ou moins compactes ; il est formé par des filaments qui s'entrelacent dans un feutrage souvent inextricable.

Les massues garnissent l'extrémité des filaments mycéliens.

Le grain actinomycosique est surtout bien visible dans les coupes de tumeur et nous en donnons à la fin de notre thèse une coupe histologique colorée.

La question de la formation des massues est discutée en détail et nous démontrons expérimentalement que le renflement terminal est la

conséquence d'un processus d'englobement phagocytaire et une forme de résistance que le champignon revêt lorsqu'il a envahi un organisme sensible. Jamais dans les cultures de l'Actinomyces sur les milieux les plus variés on ne rencontre de massues.

Le chapitre relatif aux inoculations relate les *101 expériences* faites dans le but de reproduire chez les animaux les tumeurs actinomycosiques. Wolff et Israël, en Allemagne, avaient été les seuls auteurs à reproduire l'actinomycose par inoculation chez les animaux. Nos 101 expériences nous ont donné seulement 9 succès qui se répartissent de la façon suivante :

Six lapins inoculés dans le péritoine avec une culture d'actinomyces sur pomme de terre présentent de l'actinomycose pulmonaire.

Une ânesse et une brebis auxquelles on a inséré sous la périoste du maxillaire inférieur plusieurs grains d'orge recouverts de mycelium d'Actinomyces offrent au point d'inoculation une tumeur dont la nature mycosique est démontrée par l'examen bactériologique.

Un lapin fait de l'Actinomycose pulmonaire après l'injection nitratrachéale d'une culture d'Actinomyces sur bouillon de bœuf.

Par l'inoculation aux animaux sains de cultures filtrées, nous avons démontré que ce champignon secrétait une substance peu toxique et que seule l'injection de fortes doses (20 cent. cubes) dans le péritoine des cobayes amenait la cachexie et la mort des animaux.

Enfin, nous avons préparé par le même procédé qui sert à la fabrication de la tuberculine, une substance que nous avons appelée Streptothricine. Nous avons essayé de déterminer si, comme pour la tuberculine, l'injection d'une solution de Streptothricine amenait une réaction thermique chez les animaux présentant des tumeurs actinomycosiques, mais le nombre de nos expériences est encore trop restreint pour permettre de donner une conclusion à ce sujet.

L'injection d'une culture d'Actinomyces dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille provoque une réaction phagocytaire intense et, au bout de 7 jours, le mycelium est complètement digéré ; les figures annexées à notre travail montrent la disparition lente et progressive des filaments mycéliens absorbés par les leucocytes. Ces expériences prouvent la chimiotaxie franchement positive de l'Actinomyces et la résistance

énergique opposée par les éléments des tissus et les leucocytes contre l'invasion de l'Actinomyces.

11. *Contribution à l'étude de l'Alcoolisme expérimental et de son influence sur l'Immunité. Annales de l'Institut Pasteur, novembre 1897.*

La clinique a fait connaître depuis longtemps la diminution de résistance des individus intoxiqués par l'alcool vis-à-vis des maladies infectieuses et les formes particulièrement graves qu'elles revêtent chez ces mêmes individus.

Il était intéressant de démontrer ces faits expérimentalement et nous avons entrepris sur ce sujet une série de recherches.

Nous passerons sous silence les ulcérations anatomo-pathologiques constatées au niveau du foie et des reins, elles ne diffèrent pas de celles qu'ont obtenues avant nous d'autres expérimentateurs.

Ce que nous voulions surtout mettre en lu-

mière, c'était la difficulté de produire l'immunité chez les animaux rendus alcooliques par l'ingestion quotidienne d'alcool éthylique pur titrant 45°. Nos expériences ont porté sur la rage, le tétanos et le charbon.

Pour la rage, nous arrivons aux conclusions suivantes :

1° Les animaux d'abord vaccinés contre la rage, puis alcoolisés, ne perdent pas l'immunité.

2° Les animaux alcoolisés au cours de la vaccination n'acquièrent aucune immunité.

3° Les animaux alcoolisés d'abord puis vaccinés peuvent acquérir l'immunité contre la rage si l'alcool est supprimé à partir du début de la vaccination. Ces conclusions ont trouvé leur application en pathologie humaine et nous relatons l'observation d'un homme mordu par un chien enragé, et qui succomba à la rage malgré un traitement préventif sérieux.

Cet individu sur lequel nous avons recueilli

les renseignements les plus complets était un grand buveur de genièvre et, outre la dose d'alcool qu'il absorbait chaque jour, il se mettait le dimanche en état d'ivresse. Malgré les recommandations qui lui furent faites de s'abstenir pendant la période de vaccination de tout abus de liqueurs il ne suivit pas nos prescriptions et mourut de la rage à l'hôpital St-Sauveur de Lille. Un enfant mordu très cruellement à la face par le même chien ne présenta aucun accident.

L'influence néfaste de l'alcoolisme ne peut être mise en doute dans ce cas et nous pouvons affirmer, en nous appuyant sur nos expériences, que la mort ne serait pas arrivée si l'individu en question avait montré une plus grande sobriété.

Pour le tétanos on peut conclure ;

1° Que les animaux vaccinés contre le tétanos puis alcoolisés perdent l'immunité contre le tétanos.

2° Que les animaux vaccinés contre le téta-

nos et alcoolisés au cours même de la vaccination, acquièrent difficilement l'immunité.

3° Que les animaux d'abord alcoolisés puis vaccinés peuvent acquérir l'immunité contre le tétanos si l'alcool est supprimé à partir du début de la vaccination.

Avec la bactéridie charbonneuse, les résultats sont encore plus typiques. Il nous a été impossible après six tentations successives de donner l'immunité contre le charbon à des lapins que nous alcoolisions en même temps. En revanche, les animaux peuvent acquérir l'immunité lorsqu'on supprime l'alcool dès le début de la vaccination.

12° En collaboration avec M. le D[r] Calmette, Directeur de L'Institut Pasteur de Lille. — Chargé du Cours de Bactériologie et de Thérapeutique expérimentale à la Faculté de Médecine de Lille.

***Sur les toxines non microbiennes et le mécanisme de l'Immunité par les Sérums antitoxiques.** (Annales de l'Institut Pasteur. Décembre 1896.)*

En collaboration avec M. le Dr Calmette qui poursuivait les recherches entreprises par lui-même depuis longtemps sur les toxines non microbiennes animales ou végétales (venin et abrine) nous avons étudié le mécanisme de l'immunité active chez les animaux naturellement réfractaires et celui de l'immunité passive produite par les sérums antitoxiques.

A la suite de très nombreuses expériences que l'on trouvera résumées dans notre Mémoire nous avons établi tout d'abord que l'état d'immunité naturelle à l'égard des toxines n'implique nullement l'existence dans le sang des animaux réfractaires de substances antitoxiques spécifiques, — contrairement à ce que l'on croyait jusqu'alors, tant en France qu'en Allemagne — et que ces substances, lorsqu'elles existent, ne sont jamais assez actives pour expliquer l'immunité relativement solide dont jouissent les animaux réfractaires.

Nous avons montré ensuite que, seuls les animaux à sang chaud naturellement réfractaires, sont capables de former des antitoxines sous l'influence d'injections répétées d'abrine,

par exemple, mais que les animaux à sang froid réfractaires n'en produisent pas dans les conditions normales de leur existence.

Nous avons été conduits à proposer les premiers une méthode nouvelle de diagnostic et d'analyse des toxines dans les expertises de toxicologie. Le principe de cette méthode repose sur l'emploi des sérums antitoxiques spécifiques avec la toxine à analyser. L'idée de l'appliquer nous est venue en étudiant une substance dont se servent les Indiens pour empoisonner les animaux domestiques de leurs ennemis. Cette substance nous paraissait être du jéquirity : nous avons démontré que son principe toxique était bien réellement l'abrine parce que son mélange avec le sérum antiabrique ne produisait plus d'accidents chez les animaux auxquels on l'inoculait.

Dans d'autres séries d'expériences, nous avons cherché à déterminer le mode d'action des sérums antitoxiques sur les toxines.

Nous avons établi que la substance active des sérums antitoxiques n'est pas modifiée par certains réactifs chimiques tels que le chlo-

rure de chaux ou l'iode, à des doses qui altèrent profondément les toxines.

Nous avons montré aussi que cette même substance active des sérums paraît exister normalement en grande abondance dans le protoplasma leucocytaire des animaux vaccinés, d'où elle diffuse dans le sérum sanguin, dans le lait et dans d'autres liquides organiques.

Enfin, nous avons confirmé par des faits nouveaux l'opinion déjà émise par MM. Roux, Metschnikoff, Bordet, Calmette, et d'autres auteurs, que certaines substances dépourvues de toute action spécifique sur les toxines telles que le bouillon de viande, le sérum normal de bœuf, ou certains sérums d'animaux vaccinés contre diverses infections ou intoxications peuvent manifester chez des animaux neufs auxquels on les injecte, des propriétés préventives manifestes à l'égard de certaines infections ou intoxications.

En résumé, nos expériences conduiraient à conclure :

1° Que la fonction antitoxique est indépendante de l'immunité puisque celle-ci peut exister alors que la fonction antitoxique n'existe pas ;

2° Que les deux sortes d'immunité naturelle et acquise sont la résultante d'une propriété spéciale des cellules.

Et, pour expliquer les phénomènes de réceptivité et de résistance passagère ou définitive des organismes aux infections et aux intoxications, nous étions amenés à proposer l'hypothèse que Behring vient récemment, et après nous, de reprendre pour son compte : à savoir que les cellules, suivant les conditions de milieu où elles se trouvent placées et suivant la composition de leurs éléments constituants subissent passivement l'influence des toxines, comme un barreau de fer doux subit l'action d'un aimant. Lorsque ces conditions viennent à changer sous les influences les plus diverses (l'accoutumance à certains poisons par exemple) l'état fonctionnel des cellules se modifie en même temps.

« Tel, disions-nous, le barreau de fer doux

transformé en acier par la trempe, devient susceptible de conserver l'aimantation et de la transmettre, de façon temporaire, ou, de façon durable, à d'autres barreaux d'acier. »

THÈSES INSPIRÉES.

Contribution à l'étude de la Carcinose généralisée. (Dr Messéant. Thèse de Lille, 1893.)

Le traitement de l'Angine de poitrine par le *Nitrite d'amyle.* (Dr Delacroix. Thèse de Lille, 1893.)
